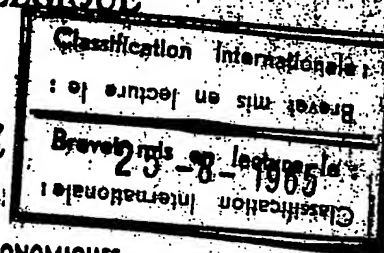


ROYAUME DE BELGIQUE

660 218

N° 660.218



MINISTÈRE DES AFFAIRES ÉCONOMIQUES

## BREVET D'INVENTION

Le Ministre des Affaires Economiques ~~ROBERT FROST~~

*Vu la loi du 24 mai 1854 sur les brevets d'invention;*

*Vu la Convention d'Union pour la Protection de la Propriété Industrielle;*

*Vu le procès-verbal dressé le 25 février 1965 à 14 h. 35  
au service de la Propriété industrielle;*

### ARRÊTE:

Article 1. — Il est délivré à la Sté dite: CIBA Société Anonyme,  
à Bâle (Suisse),  
repr. par l'Office Parette (Fred. Maes) à Bruxelles,

un brevet d'invention pour: Nouvelles amino-phénylcétones et procédé  
pour leur préparation,

qu'elle déclare avoir fait l'objet de demandes de brevet  
déposées en Suisse le 26 février 1964, le 26 juin 1964 et  
le 15 janvier 1965.

Article 2. — Ce brevet lui est délivré sans examen préalable, à ses risques et  
périls, sans garantie soit de la réalité, de la nouveauté ou du mérite de l'invention, soit  
de l'exactitude de la description, et sans préjudice du droit des tiers.

Au présent arrêté demeurera joint un des doubles de la spécification de l'invention  
(mémoire descriptif et éventuellement dessins) signés par l'intéressé et déposés à l'appui  
de sa demande de brevet.

Bruxelles, le 25 août 1965

PAR DÉLÉGATION SPÉCIALE:

Le Directeur Général,

J. HAMELS.

MÉMOIRE DESCRIPTIF  
DÉPOSÉ A L'APPUI D'UNE DEMANDE DE

660213

BREVET D'INVENTION

FORMÉE PAR LA SOCIÉTÉ DITE:  
CIBA SOCIÉTÉ ANONYME

POUR:

Nouvelles am no-phénylcétones et procédé pour leur  
préparation.

Faisant l'objet de trois premières demandes de brevet déposées  
en SUISSE, les  
26 février 1964, 26 juin 1964 et 15 janvier 1965.

La présente invention est relative à la pré-  
paration de 1-(R<sub>0</sub>-halogéno-phényl)-1-oxo-2-R'-2-alcyl(in-  
férieur)-éthanes, dans lesquels R<sub>0</sub> représente un groupe  
hydroxyle libre ou substitué et R' représente un groupe  
aminogène libre ou substitué.

Comme atomes d'halogène, on envisage par exemple  
des atomes de brome ou surtout des atomes de chlore ou de  
fluor. L'atome d'halogène est, de préférence, en position  
méta.

Des groupes hydroxy substitués sont surtout des  
groupes hydroxy étherifiés ou estérifiés. Des groupes  
hydroxy étherifiés sont, par exemple, des groupes alcoxy  
inférieurs comme les groupes éthoxy, propoxy, isopropoxy,  
butoxy, isobutoxy ou pentyloxy, mais surtout des groupes  
méthoxy, des groupes alcényloxy inférieurs comme les  
groupes allyloxy, des groupes phényl alcoxy inférieurs  
comme les groupes benzyloxy, 1- ou 2-phényl-éthoxy, dans

lesquels les restes aromatiques peuvent aussi renfermer des substituants, par exemple des restes alcoylliques inférieurs ou des restes alcoxy inférieurs, des atomes d'halogène ou des groupes trifluorométhyles, ou des groupes  
5 cyclo-alcoyloxy ou cyclo-alcényloxy, comme les groupes cyclopentyloxy, cyclopentényloxy, cyclohexyloxy ou cyclohexényloxy.

Comme groupes hydroxy estérifiés, on envisage par exemple ceux dans lesquels le reste acyle dérive  
10 d'un acide gras inférieur, par exemple de l'acide acétique, de l'acide propionique, de l'acide pivalique, d'un phényl-alcane(inférieur)-oïque, par exemple d'un acide phénylacétique comme l'acide phénylacétique proprement dit, ou d'un acide phénylacétique substitué dans le reste aromatique  
15 comme indiqué ci-dessus, ou d'un acide carboxylique aromatique tel qu'un acide benzoïque, par exemple de l'acide benzoïque proprement dit, ou d'un acide benzoïque substitué dans le reste aromatique comme indiqué ci-dessus, ou d'un acide hydroxy-formique étherifié, comme l'acide  
20 benzyloxy-formique ou l'acide tertio-butyloxy-formique. Le groupe hydroxy libre, estérifié ou étherifié est situé avantageusement en position para ou dans la position ortho en regard d'un éventuel atome d'halogène en position méta.

Le reste alcoyllique inférieur en position 2  
25 est, par exemple, un reste éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, pentyle ou isopentyle, mais surtout un reste méthyle.

Le groupe aminogène en position 2 est, de préférence, mono-substitué, mais est surtout non-substitué.  
30 Comme substituants, on citera par exemple des restes

g.

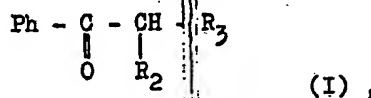
acyles tels que ceux mentionnés ci-dessus, et/ou des restes saturés de caractère aliphatique et/ou des restes aralcoyles. Comme restes saturés de caractère aliphatique, on envisage par exemple, dans ce cas, des restes aliphatiques saturés, des restes cyclo-alcoylliques ou des restes aza-cyclo-alcoylliques. Des restes aliphatiques saturés sont surtout des restes alcoylliques inférieurs, par exemple ceux indiqués, ou des restes alcoyléniques, oxa-alcoyléniques, aza-alcoyléniques ou thia-alcoyléniques inférieurs, comme les restes butylène-(1,4), pentylène-(1,5), 3-oxa- ou 3-aza-pentylène-(1,5), des restes 3-alcoyl-3-azapentylène-(1,5), par exemple le reste 3-méthyl-3-azapentylène-(1,5), ou des restes 3-hydroxy-alcoyl-3-azapentylène-(1,5), par exemple le reste 3-( $\beta$ -hydroxy-éthyl)-3-azapentylène-(1,5). Des restes cyclo-alcoylliques sont, par exemple, des restes cyclopentyles ou cyclohexyles. Comme restes aza-cyclo-alcoylliques, il y a lieu de citer, en particulier, des restes 4-alcoyl(inférieur)-4-azacyclohexyle. Les restes aralcoylliques sont, en particulier, des restes  $\alpha$ -aralcoylliques, comme les restes benzyles. Le groupe aminogène en position 2 est surtout un groupe aminogène libre ou en second lieu un groupe mono-alcoyl(inférieur)-aminogène.

Les nouveaux composés possèdent de précieuses propriétés pharmacologiques, par exemple un effet d'inhibition sur les  $\beta$ -récepteurs adrénergiques. Les nouveaux composés provoquent en particulier une augmentation de la pression artérielle et provoquent en outre une vidange des accumulateurs tissulaires de la catécholamine. Les nouveaux composés peuvent être utilisés pour le traitement

de l'angine de poitrine ou sténocardie, des arythmies cardiaques ou d'une tension sanguine trop faible.

Les nouveaux composés sont cependant aussi de précieux produits intermédiaires, par exemple pour la préparation de composés pharmacologiquement actifs. C'est ainsi qu'on peut, par exemple, dans les nouveaux composés, réduire le groupe oxo en groupe hydroxyle, et hydrolyser en groupe aminogène libre un groupe acylaminogène éventuellement présent. On obtient de cette façon les 1-(R<sub>0</sub>-halogéno-phényl)-1-hydroxy-2-R'-2-alcyl(inférieur)-éthanes augmentant la pression sanguine, qui sont décrits dans la demande de brevet déposée en France par la Demanderesse le Février 1965 et ayant pour titre : "Nouveaux amino-phényl-alcanols et procédé pour leur préparation", et dans lesquels R<sub>0</sub> représente un groupe hydroxyle libre ou substitué et R' représente un groupe aminogène libre ou mono- ou di-substitué par des restes saturés de caractère aliphatique et/ou par des restes aralcoyliques.

L'invention concerne en particulier la préparation des composés de formule

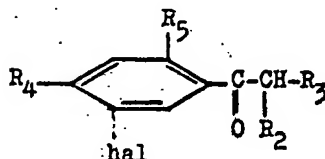


dans laquelle Ph représente un reste phényle substitué par un atome d'halogène et par un groupe hydroxyle libre ou substitué, R<sub>2</sub> représente un group aminogène libre ou mono- ou di-substitué par des restes aliphatiques saturés et/ou par des restes benzyles, et R<sub>3</sub> représente un reste

alcoylique inférieur, en particulier un méthyle.

Sont en outre importants les composés de la formule (I) dans laquelle Ph et R<sub>3</sub> ont les significations indiquées et R<sub>2</sub> représente un groupe aminogène mono- ou di-substitué par des restes cyclo-alcoyliques et/ou par des restes a-cyclo-alcoyliques et, le cas échéant, par des restes aliphatiques saturés ou par des restes benzyles.

Il a lieu de faire ressortir particulièrement les composés de la formule



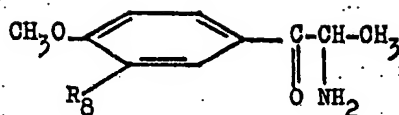
dans laquelle R<sub>2</sub> représente un groupe aminogène libre ou un groupe mono-alcoyl(inférieur)-aminogène, R<sub>3</sub> représente un reste alcoylique inférieur, par exemple un reste éthyle ou surtout un reste méthyle, "hal" représente du brome ou, en particulier, du chlore ou du fluor, et l'un des restes R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> représente un groupe hydroxyle libre, un groupe alcoxy inférieur, un groupe alcancoxy inférieur ou un groupe benzoyloxy, et l'autre représente de l'hydrogène.

Tout particulièrement actifs sont les composés de formule



dans laquelle R<sub>6</sub> et R<sub>7</sub> représentent des restes alcoyliques inférieurs, en particulier des restes méthyles, et "hal" représente un atome d'halogène, et surtout les composés

de formule



5 dans laquelle  $R_8$  représente du fluor ou du chlore.

Sont tout particulièrement intéressantes, en ce qui a trait à l'effet d'augmentation de la pression sanguine, la 2-amino-3'-fluoro-4'-méthoxy-propionophénone, ainsi que la 2-amino-3'-chloro-4'-méthoxy-propionophénone.

10 Les nouveaux composés sont obtenus d'une manière connue en soi. De préférence, on procède de telle sorte que dans un 1-( $R_0$ -halogéno-phényl)-1-oxo-2-Y-2-alcyl(in-  
férieur)-éthane, dans lequel  $R_0$  possède la signification indiquée et Y représente un reste transformable en un  
15 groupe aminogène libre ou substitué, on transforme le groupe Y, éventuellement en protégeant temporairement le groupe oxo, par exemple par cétalisation ou acylation, en un groupe aminogène libre ou substitué.

20 Le reste Y est, par exemple, un groupe transformable en groupe aminogène par réduction, par exemple un groupe hydroxy-iminogène, un groupe azido, un groupe diazotique, un groupe  $NO_2$  ou un groupe nitroso, ou un groupe iminogène qui peut éventuellement être substitué, par exemple par les substituants indiqués pour le groupe  
25 aminogène. La réduction a lieu d'une manière connue en soi, surtout à l'aide d'hydrogène activé catalytiquement, par exemple avec de l'hydrogène en présence d'un catalyseur d'hydrogénation tel que, par exemple, un catalyseur au platine, au nickel ou au palladium, comme l'oxyde  
30 de platine, le nickel Raney ou le charbon au palladium.

Les groupes indiqués peuvent cependant aussi être réduits avec des métaux ou avec des hydrures métalliques complexes. C'est ainsi qu'on peut, par exemple, réduire en particulier des groupes hydroxy-iminogènes avec un amalgame de sodium. Les groupes  $\text{NO}_2$  et les groupes nitroso peuvent, par exemple, être transformés en groupe aminogène par réduction avec un amalgame d'aluminium. La transformation a lieu d'une manière usuelle. On travaille évidemment dans des conditions dans lesquelles le groupe oxo n'est pas attaqué, ou bien on protège celui-ci et le remet en liberté qu'après la réduction.

Le reste Y peut aussi être un groupe transformable par échange en un groupe aminogène, par exemple un reste échangeable, tel qu'un groupe hydroxyle réactivement estérifié. Des groupes hydroxyles réactivement estérifiés sont, par exemple, des groupes hydroxyles estérifiés avec des acides inorganiques ou organiques forts, de préférence avec des hydracides halogénés comme l'acide chlorhydrique, l'acide bromhydrique ou l'acide iodhydrique, ou avec des acides aryl-sulfoniques comme l'acide benzènesulfonique ou l'acide toluène-sulfonique. La transformation en groupe aminogène d'un groupe hydroxyle réactivement estérifié a lieu de manière usuelle, par exemple par réaction sur de l'ammoniac, des amines ou des amides, par exemple sur des composés de formule  $\text{R}_2\text{-H}$ , ou sur des agents capables de céder de l'ammoniac ou une amine, comme l'hexaméthylène-tétramine, les bases de Schiff ou les sels du phthalimide. Dans les réactions indiquées en dernier lieu, les produits de condensation obtenus intermédiairement sont, si c'est nécessaire, scindés d'une manière



usuelle en les amines libres, par exemple par hydrolyse, ou, dans le cas des composés du phtalimide, également par hydrazinolyse. On utilise les amides d'acide de préférence sous la forme de leurs sels métalliques, comme, par exemple, les sels de métaux alcalins. La réaction a lieu de manière connue, de préférence en présence de solvants ou de diluants, à basse température ou à température élevée et, le cas échéant, en vase clos sous pression.

La préparation des cétales ou des acylals a lieu d'une manière connue en soi. L'hydrolyse des cétales ou des acylals a lieu de manière usuelle, en particulier en présence d'agents acides.

Dans les composés obtenus, on peut d'une manière usuelle et dans le cadre des substances finales, introduire, modifier ou éliminer des substituants.

C'est ainsi qu'on peut, par exemple, dans des composés possédant dans le reste phényle des groupes hydroxyles libres, estérifier ou étherifier ces derniers d'une manière connue. L'éthérification a lieu d'une manière usuelle, par exemple en faisant réagir le composé hydroxy-phénylé, de préférence en présence d'une base forte, ou sous la forme de l'un de ses sels, par exemple de ses sels métalliques, par exemple d'un sel de métal alcalin comme le sel de sodium, sur un ester réactif d'un alcool. L'estérification a lieu de manière usuelle, par exemple en faisant réagir le composé hydroxy-phénylé ou un sel de celui-ci, par exemple l'un de ceux indiqués, sur un acide carboxylique, de préférence sous la forme de ses dérivés réactifs.

Les composés obtenus, dans lesquels le groupe aminogène en position 2 présente au moins un atome d'hydrogène, peuvent être substitués, par exemple acylés ou alcoylés. L'alcoylation a lieu d'une manière connue en soi, par exemple par réaction sur des esters réactifs d'alcools correspondants, ou par une alcoylation réductrice c'est-à-dire par réaction sur un oxo-composé et par réduction subséquente ou simultanée.

L'acylation du groupe aminogène a lieu par réaction sur des acides carboxyliques, de préférence sous la forme de leurs dérivés fonctionnels.

Des esters réactifs sont, par exemple, ceux avec des acides inorganiques ou organiques forts, de préférence ceux des hydracides halogénés, comme l'acide chlorhydrique, l'acide bromhydrique ou l'acide iodhydrique, ou ceux d'acides aryl-sulfoniques, comme l'acide benzène-sulfonique ou l'acide toluène-sulfonique.

Des dérivés fonctionnels d'acides sont, par exemple, des halogénures d'acides ou des anhydrides d'acides, comme les chlorures d'acides, des anhydrides purs ou mixtes, par exemple des anhydrides mixtes avec des carbonates de mono-alcoyles comme le carbonate de mono-éthyle ou le carbonate d'isobutyle.

Dans les dérivés N-acylés obtenus, on peut éliminer le reste acyle d'une manière connue en soi, par exemple par hydrolyse en présence d'un catalyseur acide ou basique.

Dans les composés qui possèdent sur le noyau benzénique des groupes hydroxyles éthérifiés ou estérifiés, on peut, d'une manière connue, transformer ceux-ci

par hydrolyse en groupes hydroxy libres.

Les réactions d'hydrolyse indiquées, ou les acylations ou les alcoylations peuvent, suivant les conditions et les substances de départ, avoir lieu simultanément sur les atomes d'oxygène et sur les atomes d'azote.

Dans les composés obtenus qui sont substitués sur le groupe aminogène ou sur le groupe hydroxy par des restes pouvant être scindés par hydrogénolyse, par exemple par des restes  $\alpha$ -aryl-alcoyls tels que des restes benzyles ou carbobenzoxy, on peut éliminer ces restes d'une manière usuelle par hydrogénolyse.

Les réactions indiquées sont effectuées d'une manière usuelle en la présence ou en l'absence de diluant, d'agents de condensation et/ou d'agents catalytiques, à basse température, à la température normale ou à température élevée, le cas échéant en vase clos et/ou dans une atmosphère gazeuse inerte.

Les nouveaux composés peuvent se présenter sous la forme de racémates ou sous la forme d'antipodes optiques.

Les produits de départ ou les produits finals racémiques peuvent, suivant des méthodes connues en elles-mêmes, être décomposés en les antipodes optiques, par exemple comme suit : on fait réagir les bases racémiques, en solution dans un solvant inerte approprié, sur un acide optiquement actif et sépare les sels obtenus, par exemple sur la base de leurs solubilités différentes, pour obtenir les diastéréo-isomères à partir desquels les antipodes des nouvelles bases peuvent être mis en liberté sous l'action d'agents alcalins. Des acides optiquement

actifs particulièrement utilisés sont les formes D et L  
des acides tartrique, di-o-toluyl-tartrique, malique,  
mandélique, campho-sulfonique ou quinique. Les formes  
optiquement actives des composés indiqués ci-dessus peuvent  
aussi être obtenues à l'aide de méthodes biochimiques.

La séparation peut, par exemple, être également effectuée  
en recristallisant le racémate pur obtenu dans un solvant  
optiquement actif, tel que le tartrate de di-isobutyle.

Suivant les conditions opératoires et les  
substances de départ choisies, on obtient les substances  
finales comportant un groupe aminogène basique sous forme  
libre ou sous la forme de leurs sels qui font également  
partie de l'invention. Les sels des substances finales  
peuvent, d'une manière connue en soi, être transformés  
en les bases libres, par exemple avec des alcalis ou des  
échangeurs d'ions. A partir des bases libres, on peut  
obtenir des sels, par réaction sur des acides organiques  
ou inorganiques, en particulier sur ceux convenant à la  
formation de sels thérapeutiquement utilisables. Comme acides  
de ce genre, on citera par exemple : les hydracides halo-  
génés, les acides sulfuriques, les acides phosphoriques,  
l'acide azotique, l'acide perchlorique ; des acides car-  
boxyliques ou sulfoniques aliphatiques, alicycliques, ar-  
omatiques ou hétérocycliques, comme les acides formique,  
acétique, propionique, succinique, glycolique, lactique,  
malique, tartrique, citrique, ascorbique, maléique, hydroxy-  
maléique ou pyruvique ; les acides phénylacétique, ben-  
zoïque, p-aminobenzoïque, anthranilique, p-hydroxy-  
benzoïque, salicylique ou p-amino-salicylique, embonique,  
méthane-sulfonique, éthane-sulfonique, hydroxy-éthane-

sulfonique, éthylène-sulfonique ; les acides halogéno-  
benzène-sulfoniques, toluène-sulfoniques, naphthalène-  
sulfoniques, ou l'acide sulfanilique ; la méthionine, le  
tryptophane, la lysine ou l'arginine.

5 Ces sels ou d'autres sels des nouveaux composés,  
comme par exemple les picrates, peuvent aussi servir à  
purifier les bases libres obtenues, tandis qu'on trans-  
forme ces dernières en sels, qu'on sépare ces derniers  
10 et qu'on met à nouveau les bases <sup>en</sup> liberté à partir des-  
dits sels. Par suite du rapport étroit existant entre les  
nouveaux composés sous forme libre et sous la forme de  
leurs sels, il y a lieu dans ce qui précède et dans ce  
qui suit, d'entendre par bases libres, dans le même  
sens et dans le même esprit, éventuellement aussi les sels  
15 correspondants.

L'invention concerne également les formes  
d'exécution du procédé suivant lesquelles on part d'un  
composé obtenu comme produit intermédiaire à un stade  
quelconque du procédé et effectue les phases encore man-  
20 quantes dudit procédé, ou bien dans lesquelles on forme  
les substances de départ dans les conditions de la réaction,  
ou dans lesquelles les composants de la réaction se pré-  
sentent, le cas échéant, sous la forme de leurs sels.

25 Pour les réactions conformes à l'invention,  
on utilise surtout les substances de départ qui fournis-  
sent les composés préférés qui ont été mentionnés ci-dessus.

Les substances de départ sont connues ou peuvent  
être obtenues suivant des méthodes connues en elles-mêmes.

30 Les nouveaux composés peuvent, par exemple, être  
utilisés sous la forme de préparations pharmaceutiques

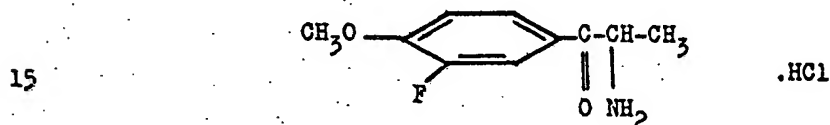
les renferment sous forme libre, ou le cas échéant sous la forme de leurs sels, en mélange avec une matière de support pharmaceutique, organique ou inorganique, solide ou liquide, qui est appropriée pour une application entérale ou parentérale. Pour la formation de cette matière de support, on envisage des substances ne réagissant pas sur les nouveaux composés, comme par exemple l'eau, la gélatine, le lactose, l'amidon, l'alcool stéarylique, le stéarate de magnésium, le talc, des huiles végétales des alcools benziliques, des gommes, des propylène-glycols, la vaseline, la cholestérine ou d'autres excipients connus. Les préparations pharmaceutiques peuvent se présenter, par exemple, à l'état de comprimés, de dragées, de capsules, ou sous forme liquide à l'état de solutions, de suspensions ou d'émulsions. Le cas échéant, elles sont stérilisées et/ou renferment des substances auxiliaires, telles que des agents de conservation, de stabilisation, des agents mouillants ou émulsifiants, des solubilisants, ou des sels servant à faire varier la pression osmotique, ou des tampons. Elles peuvent aussi renfermer d'autres substances thérapeutiquement précieuses. Les préparations pharmaceutiques sont obtenues suivant les méthodes usuelles.

L'invention concerne également, à titre de produits industriels nouveaux, les composés obtenus par la mise en oeuvre du procédé défini ci-dessus.

L'invention est décrite plus en détail dans les exemples non-limitatifs qui suivent, dans lesquels les températures sont indiquées en degrés centigrades.

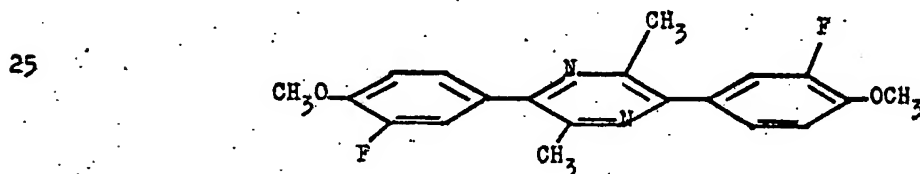
EXEMPLE 1

On dissout 88 g de 2-hydroxy-imino-3'-fluoro-4'-méthoxy-propiophénone dans un mélange de 400 cm<sup>3</sup> d'une solution alcoolique 3,2-normale d'acide chlorhydrique et de 400 cm<sup>3</sup> de méthanol, puis hydrogène en présence de 3g d'un charbon au palladium. Après absorption de 2 moles d'hydrogène, on interrompt l'hydrogénation. On chauffe le mélange réactionnel à l'ébullition, sépare le catalyseur par essorage et évapore le filtrat à sec. On recristallise le résidu cristallin dans 400 cm<sup>3</sup> de méthanol et obtient le chlorhydrate de la 2-amino-3'-fluoro-4'-méthoxy-propiophénone sous la forme de paillettes incolores, de formule



fondant à 226-228°.

Après addition d'une solution aqueuse diluée d'hydroxyde de sodium et après un repos de quelque temps, la solution aqueuse de ce composé fournit des cristaux jaunâtres qui, après recristallisation dans de l'isopropanol, fondent à 178-180°. Il s'agit de la 2,5-diméthyl-3,6-di-(3'-fluoro-4'-méthoxy-phényl)-pyrazine de formule



La matière de départ peut, par exemple, être obtenue comme suit :

5 A un mélange de 110 g de chlorure d'aluminium anhydre dans 200 cm<sup>3</sup> de nitrobenzène, on ajoute goutte-à-goutte, en agitant, à 10-20°, une solution de 63 g d'o-fluoranisole dans 100 cm<sup>3</sup> de nitrobenzène, puis, à 0-10°, une solution de 50 g de chlorure de propionyle dans peu de nitrobenzène. On agite ensuite pendant une nuit à la température ambiante. On refroidit ensuite, dé-  
10 compose avec précaution le mélange réactionnel, avec de la glace et 150 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique concentré, puis ajoute de l'eau jusqu'à ce que le contenu du ballon soit fluide et à deux phases. On élimine ensuite le nitrobenzène par distillation à la vapeur. A partir du résidu de dis-  
15 tillation, on obtient par refroidissement des cristaux qui sont recristallisés dans l'isopropanol. Il en résulte la 3'-fluoro-4'-méthoxy-propio-phénone, sous la forme de cristaux incolores fondant à 83-84°.

On dissout 100 g de cette substance dans un litre d'éther absolu. En refroidissant à l'occasion avec de l'eau froide, on fait passer pendant 5 heures du gaz  
20 chlorhydrique sec (2 à 3 bulles par seconde) et ajoute en même temps goutte-à-goutte, au cours de la première heure, 78 g de nitrite d'iso-amyle. On fait ensuite bouillir au reflux pendant 4 heures, puis refroidit et ajoute avec  
25 précaution 500 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse à 50 % d'hydroxyde de potassium. On sépare ensuite les couches, puis lave l'éther avec une solution aqueuse diluée d'hydroxyde de potassium et les couches aqueuses avec de l'éther. On acidifie avec de l'acide acétique glacial les extraits aqueux réunis, laisse reposer pendant quelque temps à 0°  
30 et sépare ensuite par essorage les cristaux formés. En

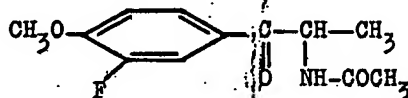
9.



recristallisant dans de l'isopropanol, on obtient la 2-hydroxy-imino-3'-fluoro-4'-méthoxy-propiphenone fondant à 133-134°.

## EXEMPLE 2

A 35,4 g de chlorhydrate de 2-amino-3'-fluoro-4'-méthoxy-propiphenone, on ajoute 300 cm<sup>3</sup> d'anhydride acétique et 120 cm<sup>3</sup> de pyridine absolue. Avec un faible auto-échauffement, il en résulte rapidement une solution limpide, que l'on évapore à sec sous vide après l'avoir laissée reposer pendant 5 heures. On reprend le résidu huileux dans 350 cm<sup>3</sup> de chloroforme, lave avec une solution aqueuse diluée d'acide chlorhydrique et ensuite avec une solution aqueuse à 10 % de bicarbonate de sodium, puis l'évapore après séchage. On recristallise le résidu dans l'isopropanol et obtient la 2-acétylamino-3'-fluoro-4'-méthoxy-propiphenone de formule

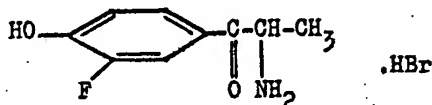


fondant à 93-94°.

## EXEMPLE 3

On fait bouillir au reflux pendant 10 heures une solution de 30 g de chlorhydrate de 2-amino-3'-fluoro-4'-méthoxy-propiphenone dans un mélange de 300 cm<sup>3</sup> d'acide bromhydrique à 32 % dans l'acide acétique glacial, de 30 cm<sup>3</sup> d'eau et de 20 gouttes d'acide hypo-phosphoreux. On évapore ensuite à sec sous vide la solution limpide obtenue. On recristallise le résidu cristallin dans un mélange d'isopropanol et d'éthyle et obtient le brom-

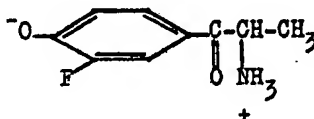
hydrate 2-amino-3'-fluoro-4'-hydroxy-propionophénone,  
de formule



5 qui fond 208-210° en se décomposant.

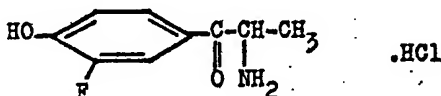
Après addition de bicarbonate de sodium, la  
solution aqueuse de ce sel donne des cristaux incolores,  
qui fondent à 200-203° en se décomposant et répondent à  
la formule

10



Par réaction sur un mélange de méthanol et d'acide chlor-  
hydrique, on obtient, à partir de cet ion amphotère, le  
chlorhydrate correspondant, de formule

15



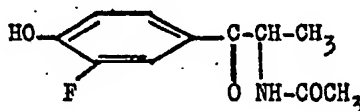
qui, après recristallisation dans un mélange d'isopropanol  
et d'éther, fond à 221-223° en se décomposant.

#### EXEMPLE 4

20 A 18,5 g de bromhydrate de 2-amino-3'-fluoro-  
4'-hydroxy-propionophénone, on ajoute 200 cm<sup>3</sup> d'anhydride  
acétique et 100 cm<sup>3</sup> de pyridine absolue, puis laisse reposer  
pendant une nuit à la température ambiante. On évapore  
ensuite la solution à sec. On ajoute au résidu qui est  
essentiellement constitué par de la 2-acétylamino-3'-fluoro-  
25 4'-acétoxy-propionophénone, 250 cm<sup>3</sup> de méthanol et 100 cm<sup>3</sup>

5 d'une solution aqueuse binormale d'hydroxyde de sodium, puis laisse reposer pendant 4 heures à la température ambiante. On concentre ensuite le mélange réactionnel sous vide jusqu'à 100 cm<sup>3</sup> environ. On acidifie ensuite avec de l'acide chlorhydrique concentré. On sépare par essorage les cristaux qui ont précipité, puis les recristallise dans l'alcool absolu. On obtient la 2-acétylamino-3'-fluoro-4'-hydroxy-propiophénone de formule

10



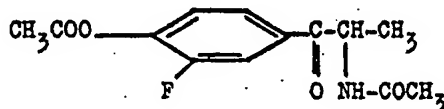
fondant à 196-197°.

Le résidu mentionné ci-dessus du produit de diacétylation peut, si on le désire, être traité comme suit :

15

On dissout le résidu huileux dans du chloroforme puis lave avec de l'acide chlorhydrique dilué et avec une solution aqueuse de bicarbonate. Après séchage et évaporation, il en résulte une huile qui cristallise dans l'éther. Après avoir recristallisé à plusieurs reprises dans l'éther, on obtient la 2-acétylamino-3'-fluoro-4'-acétoxy-propiophénone de formule

20



qui fond à 98-99°.

#### EXEMPLE 5

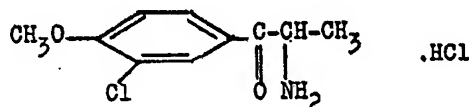
30

On dissout 70,5 g de 2-hydroxy-imino-3'-chloro-4'-méthoxy-propiophénone dans un mélange de 300 cm<sup>3</sup> d'une

g.

solution alcoolique 3,2-normale d'acide chlorhydrique et de 300 cm<sup>3</sup> de méthanol, puis hydrogène en présence de 3 g d'un charbon au palladium. On interrompt l'hydrogénation après absorption de 2 moles d'hydrogène. On chauffe le mélange réactionnel à l'ébullition, sépare le catalyseur par essorage, et évapore ensuite. On recristallise le résidu cristallin dans le méthanol et obtient le chlorhydrate de la 2-amino-3'-chloro-4'-méthoxy-propiophénone, de formule

10



sous la forme de cristaux incolores qui se décomposent à 240°.

15

La 2-hydroxy-imino-3'-chloro-4'-méthoxy-propiophénone utilisée comme matière de départ peut être obtenue comme suit :

20

A un mélange de 220 g de chlorure anhydre d'aluminium et de 450 cm<sup>3</sup> de nitrobenzène, on ajoute goutte-à-goutte, à 10-20°, 142,5 g d'o-chloranisole, et ensuite lentement, au cours d'une heure, à 5°, 100 g de chlorure de propionyle. Après avoir laissé reposer pendant une nuit à la température ambiante, on décompose avec précaution avec 300 g de glace et 600 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique semi-concentré, élimine le nitrobenzène à la vapeur d'eau, puis recristallise dans de l'isopropanol les cristaux obtenus à partir du résidu de distillation refroidi. On obtient la 3'-chloro-4'-méthoxy-propiophénone fondant à 88-90°. On dissout 100 g de ce composé dans un litre d'éther absolu. Dans la solution refroidie de temps

25

8.

à autre à l'eau froide, on fait passer de l'acide chlor-  
hydrique gazeux pendant 5 heures, tout en ajoutant simul-  
tanément goutte-à-goutte, au cours de la première heure,  
71 g de nitrite d'iso-amyle. On fait ensuite bouillir  
5 le mélange au reflux pendant 4 heures, refroidit alors  
et ajoute finalement avec précaution 250 cm<sup>3</sup> d'eau et  
300 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse à 50 % d'hydroxyde de  
potassium. On sépare les couches et les lave ensuite.  
On acidifie alors les extraits alcalins aqueux avec de  
10 l'acide acétique glacial, les refroidit, puis recristallise  
dans l'isopropanol les cristaux qui ont précipité. On  
obtient la 2-hydroxy-imino-3'-chloro-4'-méthoxy-propio-  
phénone fondant à 158-160°.

EXEMPLE 6

15 A une solution de 30 g de 3'-chloro-4'-méthoxy-  
propiophénone (pour la préparation, voir ci-dessus) dans  
150 cm<sup>3</sup> d'acide acétique glacial, on ajoute goutte-à-  
goutte, à 25°, une solution de 25 g de brome dans 50 cm<sup>3</sup>  
d'acide acétique glacial, laisse ensuite reposer pendant  
20 une nuit, puis évapore à sec sous vide. On recristallise  
le résidu cristallin dans l'isopropanol et obtient la  
2-bromo-3'-chloro-4'-méthoxy-propophénone fondant à 86-88°.  
On dissout 27,75 g de ce composé dans 150 cm<sup>3</sup> de diméthyl-  
formamide, ajoute par portions, à 0°, 20 g de phtalimide  
de potassium, agite ensuite pendant 4 heures à 25° et  
25 pendant 2 heures à 60-70°, puis évapore ensuite à sec sous  
vide. On ajoute de l'eau et peu de chloroforme au résidu  
cristallin, le sépare par essorage, puis recristallise la  
fraction non dissoute dans un mélange de chloroforme et  
30 d'éther. On obtient ainsi la 2-phthalimido-3'-chloro-4'-

méthoxy-propionophénone fondant à 198-200°.

( fait bouillir au reflux pendant 27 heures

un mélange de 14 g de 2-phthalimido-3'-chloro-4'-méthoxy-  
propionophénone, de 100 cm<sup>3</sup> d'acide acétique glacial, de  
100 cm<sup>3</sup> d'eau et de 100 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique concen-  
tré, sépare par essorage peu de matière non-dissoute,

puis évaporer à sec. On chauffe le résidu cristallin avec  
100 cm<sup>3</sup> d'eau, le refroidit ensuite, puis sépare par

filtration l'acide phthalique insoluble. On évapore le

filtrat, puis recristallise le résidu dans de l'alcool.

On obtient ainsi le chlorhydrate de 2-amino-3'-chloro-  
4'-méthoxy-propionophénone fondant à 247-248° en se décom-  
posant, qui est en tous points identique au produit décrit  
dans l'exemple 5.

#### EXEMPLE 7

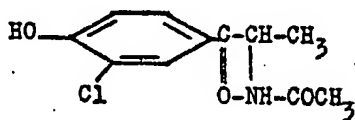
29,7 g de chlorhydrate de 2-amino-3'-chloro-  
4'-méthoxy-propionophénone, on ajoute 250 cm<sup>3</sup> d'anhydride  
acétique et 100 cm<sup>3</sup> de pyridine absolue, puis laisse repo-  
ser pendant une nuit à la température ambiante. On évapore  
ensuite à sec sous vide. On dissout le résidu dans le chlo-  
roforme, le lave avec de l'acide chlorhydrique dilué et  
avec une solution aqueuse de bicarbonate de sodium, le  
sèche et l'évapore. On recristallise dans l'isopropanol  
le résidu d'évaporation cristallin et obtient la 2-acétyl-  
amino-3'-chloro-4'-méthoxy-propionophénone de formule



sous la forme de cristaux incolores fondant à 117-119°.

EXEMPLE 8

On fait bouillir au reflux pendant une nuit un mélange de 17,6 g de chlorhydrate de 2-amino-3'-chloro-4'-méthoxy-propionophénone, de 150 cm<sup>3</sup> d'une solution à 32 % d'acide bromhydrique dans l'acide acétique glacial, de 15 cm<sup>3</sup> d'eau et de 5 gouttes d'acide hypophosphoreux, puis évapore ensuite à sec sous vide. On ajoute au résidu brut, qui renferme la 2-amino-3'-chloro-4'-hydroxy-propionophénone, 200 cm<sup>3</sup> d'anhydride acétique et 100 cm<sup>3</sup> de pyridine absolue, chauffe le mélange pendant 2 heures à 90°, puis évapore ensuite <sup>à sec</sup> sous vide. On dissout avec 200 cm<sup>3</sup> de méthanol le résidu brut essentiellement constitué par de la 2-acétylamino-3'-chloro-4'-acétoxy-propionophénone, ajoute 100 cm<sup>3</sup> d'une solution binormale d'hydroxyde de sodium, puis laisse reposer pendant 4 heures à la température ambiante. On concentre ensuite la solution sous vide jusqu'à un petit volume. On ajoute 100 cm<sup>3</sup> d'eau, acidifie avec de l'acide chlorhydrique concentré, puis extrait avec du chloroforme. On évapore à sec les extraits chloroformiques séchés. On fait bouillir le résidu pendant quelque temps avec 500 cm<sup>3</sup> d'éther, puis sépare ensuite par essorage les cristaux non-dissous. On recristallise ces derniers dans de l'acétonitrile et obtient la 2-acétylamino-3'-chloro-4'-hydroxy-propionophénone de formule

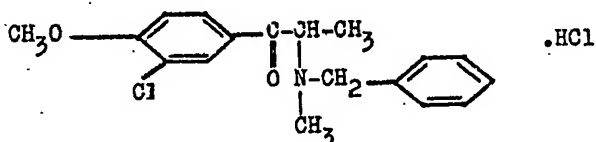


fondant à 177-178°.

660218

EXEMPLE 9

A une solution de 48,5 g de méthyl-benzylamine dans 500 cm<sup>3</sup> d'éther absolu, on ajoute, à 0°, 55 g de 2-bromo-3'-chloro-4'-méthoxy-propionophénone (voir exemple 6), fait bouillir au reflux pendant une nuit, puis refroidit ensuite à 0°. On sépare par essorage les cristaux qui ont précipité. On extrait le filtrat à trois reprises avec chaque fois 250 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique, binormal, alcalinise les extraits avec une solution d'hydroxyde de sodium, puis extrait avec du chloroforme. On sèche ces extraits, les évapore, puis les débarasse, à 70°, sous un vide poussé, de la méthyl-benzylamine qui reste. On dissout le résidu avec un excès d'une solution méthanolique d'acide chlorhydrique, évapore à sec, puis recristallise dans l'alcool absolu. On obtient le chlorhydrate de la 2-(méthyl-benzyl-amino)-3'-chloro-4'-méthoxy-propionophénone, de formule



qui fond à 194-195° en se décomposant.

EXEMPLE 10

En présence de 2 g d'un charbon à 10 % de palladium, on hydrogène une solution de 25 g de chlorhydrate de 2-(méthyl-benzylamino)-3'-chloro-4'-méthoxy-propionophénone dans 250 cm<sup>3</sup> de méthanol. Une mole d'hydrogène est rapidement absorbée. On interrompt l'hydrogénation et obtient, par évaporation et recristallisation dans de l'isopropanol,



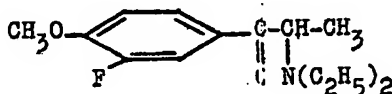
le chlorhydrate de 2-méthylamino-3'-chloro-4'-méthoxy-propio-  
phénone, de formule



5 qui fond à 200-203° en se décomposant.

# EXEMPLE 11

On fait bouillir pendant 8 heures au reflux un mélange de 47 g de 2-bromo-3'-fluoro-4'-méthoxy-propio-  
phénone, de 500 cm<sup>3</sup> de benzène absolu et de 30 g de diéthyl-  
amine, refroidit ensuite, ajoute 200 cm<sup>3</sup> d'une solution  
10 binormale d'hydroxyde de sodium, puis agite pendant 5 mi-  
nutes. On sépare la couche benzénique, puis l'extrait à  
trois reprises avec chaque fois 200 cm<sup>3</sup> d'acide chlor-  
hydrique binormal. On alcalinise les extraits chlorhydri-  
ques après les avoir réunis, puis les extrait au chloro-  
15 forme. On sèche la solution chloroformique et l'évapore,  
ce qui fait qu'on obtient une huile que l'on distille sous  
un vide poussé. Il en résulte la 2-diéthylamino-3'-fluoro-  
4'-méthoxy-propio-phénone de formule



20 que l'on obtient sous la forme d'une huile jaune-clair  
bouillant à 100° sous une pression de 0,1 mm de mercure.  
D'une manière usuelle, on peut, partir de cette base  
préparer des sels, par exemple 1, maléate acide qui fond à  
25 133-136° en se décomposant (dans l'isopropanol), ou le  
chlorhydrate fondant à 153-154° dans l'acétone). En fai-

sant réagir sur l'iodure de méthyle dans de l'éther, on obtient le métho-iodure correspondant qui fond à 176-177° (dans l'isopropanol).

La matière de départ peut, par exemple, être préparée comme suit :

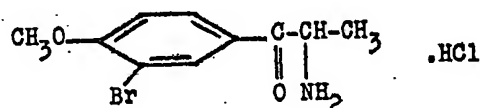
5 On dissout <sup>18,2 g/</sup> de 3'-fluoro-4'-méthoxy-propionophénone (voir exemple 1) dans 100 cm<sup>3</sup> d'acide acétique glacial, puis bromure ajoutant lentement 16 g de brome dans 50 cm<sup>3</sup> d'acide acétique glacial. Après avoir laissé reposer  
10 pendant 4 heures, on évapore à sec sous vide, reprend le résidu huileux dans 100 cm<sup>3</sup> d'éther, puis le lave avec de l'eau et avec une solution aqueuse de bicarbonate de sodium. On évapore la couche étherée séchée et il en résulte une huile qui cristallise dans peu d'alcool  
15 absolu. On obtient la 2-bromo-3'-fluoro-4'-méthoxy-propionophénone fondant à 65-66°.

EXEMPLE 12

On dissout 30,5 g de 2,3'-dibromo-4'-méthoxy-propionophénone dans 150 cm<sup>3</sup> de diméthylformamide, ajoute  
20 19 g de phtalimide de potassium, laisse reposer pendant une nuit à 25°, puis agite ensuite pendant 2 heures à 70°. On évapore ensuite à sec sous vide, répartit le résidu entre du chloroforme et de l'eau, sèche la solution chloroformique, puis finalement l'évapore à sec. On recristallise le résidu dans l'acétonitrile et obtient la 2-phtalimido-  
25 3'-bromo-4'-méthoxy-propionophénone fondant à 205-206°.

On fait bouillir au reflux pendant 2 jours un mélange de 31,5 g de ce produit, de 250 cm<sup>3</sup> d'acide acétique glacial, de 250 cm<sup>3</sup> d'eau et de 250 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique concentré, puis l'évapore ensuite à sec

5 sous vide. On mélange le résidu cristallin avec 250 cm<sup>3</sup> d'eau chaude, refroidit et sépare par essorage l'acide phtalique insoluble. On évapore le filtrat à sec, recristallise le résidu dans de l'alcool absolu et obtient le chlorhydrate de 2-amino-3'-bromo-4'-méthoxy-propio-  
phénone, de formule



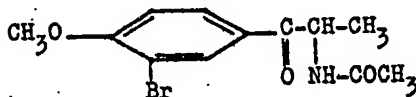
qui fond à 244-245° en se décomposant.

10 La matière de départ peut être obtenue comme suit :

A un mélange de 110 g de chlorure d'aluminium anhydre, de 94 g d'o-bromanisole et de 300 cm<sup>3</sup> de nitrobenzène, on ajoute goutte-à-goutte, en agitant et en refroidissant, 50 g de chlorure de propionyle, laisse  
15 reposer pendant une nuit à la température ambiante, puis ajoute ensuite en refroidissant bien, 200 g de glace suivis de 150 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique concentré et de 100 cm<sup>3</sup> d'eau. On chasse ensuite le nitrobenzène à la  
20 vapeur d'eau. Dans la solution réactionnelle restante, il se forme, par refroidissement, des cristaux que l'on sépare par essorage et recristallise dans de l'alcool. On obtient ainsi la 3'-bromo-4'-méthoxy-propio-  
phénone fondant à 99-101°. Dans une quantité décuple d'acide  
25 acétique glacial, on traite 25 g de cette substance par une mole de brome et obtient, après évaporation et recristallisation dans de l'alcool, sous la forme de cristaux incolores, la 2,3'-dibromo-4'-méthoxy-propio-  
phénone fondant à 100-102°.

EXEMPLE 13

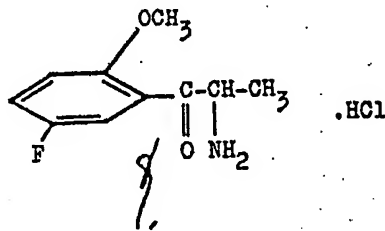
5 A 20 g de chlorhydrate de 2-amino-3'-bromo-4'-  
méthoxy-propionophénone (voir exemple 12), on ajoute 250 cm<sup>3</sup>  
d'anhydride acétique et 150 cm<sup>3</sup> de pyridine absolue, chauffe  
pendant 2 heures à 60-70°, puis laisse reposer pendant une  
10 nuit à la température ambiante. On évapore ensuite à sec  
sous vide. On dissout le résidu dans du chloroforme, lave  
avec de l'acide chlorhydrique dilué et avec une solution  
aqueuse de bicarbonate de sodium, sèche et évapore. On  
recristallise le résidu d'évaporation cristallin dans de  
l'isopropanol et obtient la 2-acétylamino-3'-bromo-4'-  
méthoxy-propionophénone de formule



sous la forme de cristaux fondant à 113-114°.

EXEMPLE 14

15 On dissout 79,9 g de 2-hydroxy-imino-2'-méthoxy-  
5'-fluoro-propionophénone dans 750 cm<sup>3</sup> de méthanol renfer-  
mant 3 équivalents de gaz chlorhydrique, puis hydrogène  
en présence de 3 g d'un charbon à 10 % de palladium. Il  
se produit une absorption de 1,8 mole environ d'hydrogène.  
20 On sépare le catalyseur par essorage, évapore le filtrat  
à sec, puis recristallise les cristaux incolores restants  
dans l'alcool absolu. On obtient ainsi le chlorhydrate  
de 2-amino-2'-méthoxy-5'-fluoro-propionophénone, de formule



660218

qui fond à 173-174° en se décomposant.

La matière de départ peut, par exemple, être préparée comme suit :

5 A un mélange de 440 g de chlorure anhydre d'aluminium et de 800 cm<sup>3</sup> de nitrobenzène, on ajoute goutte-à-goutte, en agitant, à 10-20°, une solution de 252 g de p-fluoranisole dans 400 cm<sup>3</sup> de nitrobenzène, puis ensuite, en refroidissant bien, 200 g de chlorure de propionyle. On laisse reposer pendant une nuit à la température  
10 ambiante, refroidit ensuite fortement, puis ajoute avec précaution et lentement 600 g de glace, suivis de 600 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique concentré et de 800 cm<sup>3</sup> d'eau. On élimine ensuite le nitrobenzène par distillation à la vapeur d'eau. On extrait le mélange restant avec du  
15 chloroforme et obtient ainsi une huile que l'on distille sous vide. La fraction qui passe à 100° sous une pression de 12 mm est la 2'-méthoxy-5'-fluoro-propionphénone.

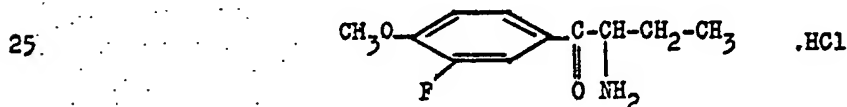
On dissout 116,4 g de 2'-méthoxy-5'-fluoro-propionphénone dans 1,4 litre d'éther absolu, puis ajoute  
20 goutte-à-goutte, tout en faisant passer simultanément de l'acide chlorhydrique gazeux, 92,5 g de nitrite d'iso-amyle (2 heures). On fait ensuite passer du gaz chlorhydrique pendant 2 heures de plus. On fait alors bouillir la solution réactionnelle au reflux pendant 4 heures, refroidit  
25 ensuite, puis ajoute avec précaution un litre d'une solution aqueuse à 18 % d'hydroxyde de potassium. On sépare les couches après avoir bien mélangé. On ajuste la couche aqueuse à un pH de 6 avec de l'acide acétique glacial, laisse reposer pendant quelque temps à 0°, et sépare ensuite par essorage. On recristallise les cristaux dans  
30

660213

de l'alcool et obtient la 2-hydroxy-imino-2'-méthoxy-5'-fluorobutyrophénone fondant à 111-117°.

EXEMPLE 15

- On dissout 66,5 g de 2-bromo-3'-fluoro-4'-méthoxybutyrophénone dans 350 cm<sup>3</sup> de diméthylformamide, puis ajout à 0° par portions, en agitant, 46,5 g de phthalimide de potassium. On agite pendant une nuit à 25° et ensuite pendant 2 heures à 60-70°. On évapore alors à sec sous vide la suspension rougeâtre obtenue. On répartit le résidu huileux en deux stades entre du chloroforme et de l'eau. En évaporant la solution chloroformique séchée, on obtient une huile cristallisant rapidement, que l'on recristallise dans 300 cm<sup>3</sup> de méthanol et qui fond alors à 98-100° ; il s'agit de la 2-phthalimido-3'-fluoro-4'-méthoxybutyrophénone.
- A 18,2 g de ce composé, on ajoute 300 cm<sup>3</sup> d'un mélange d'eau, d'acide acétique glacial et d'acide chlorhydrique concentré (1:1:1), fait bouillir le mélange au reflux pendant une nuit, puis évapore à sec sous vide. Après avoir ajouté 250 cm<sup>3</sup> d'eau, on sépare par essorage l'acide phtalique non-dissous. On évapore le filtrat sous vide et obtient un résidu cristallin que l'on recristallise dans l'isopropanol. Il en résulte le chlorhydrate de 2-amino-3'-fluoro-4'-méthoxybutyrophénone, de formule



qui fond à 204-205° en se décomposant.

La matière de départ peut, par exemple, être

préparée comme suit :

A un mélange de 55 g de chlorure anhydre d'aluminium et de 100 cm<sup>3</sup> de nitrobenzène, on ajoute goutte-à goutte 31,5 g d'o-fluoranisole et ensuite, en refroidissant, 30 g de chlorure de butyryle. On laisse la solution réactionnelle foncée reposer pendant une nuit à la température ambiante, décompose ensuite avec précaution, tout en refroidissant, avec 200 g de glace, puis élimine le nitrobenzène par distillation à la vapeur d'eau, après addition de 75 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique concentré. On refroidit la solution restante. On sépare par essorage les cristaux qui se forment alors et les recristallise dans de l'alcool. On obtient la 3'-fluoro-4'-méthoxy-butyrophénone fondant à 57-58°.

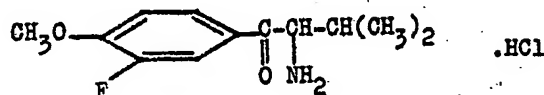
On dissout 62,8 g de ce produit dans 600 cm<sup>3</sup> d'acide acétique glacial, puis ajoute goutte-à-goutte, tout en agitant, une solution de 51 g de brome dans 150 cm<sup>3</sup> d'acide acétique glacial. Après avoir laissé la solution reposer pendant une nuit, on l'évapore à sec sous vide. On obtient une huile jaunâtre qui cristallise lentement. En recristallisant dans 700 cm<sup>3</sup> d'éther de pétrole, on obtient à l'état pur la 2-bromo-3'-fluoro-4'-méthoxy-butyrophénone fondant à 42-43°.

EXEMPLE 16

On dissout 84,6 g de 3-méthyl-3'-fluoro-4'-méthoxy-butyrophénone dans 800 cm<sup>3</sup> d'acide acétique glacial, puis brome en ajoutant une mole de brome dans l'acide acétique glacial. On dissout dans de l'éther le produit brut obtenu par évaporation, puis lave à l'eau, avec une solution de bicarbonate de sodium et à nouveau

avec de l'eau. On sèche la solution étherée, puis l'évapore.  
On dissout l'huile restante dans 840 cm<sup>3</sup> de diméthylforma-  
mide, puis ajoute, à 0°, 79,5 g de phtalimide de potas-  
sium. On agite pendant une nuit à 25° et ensuite pendant  
5 2 heures à 60-70°. On évapore ensuite à sec sous vide. On  
répartit le résidu entre 600 cm<sup>3</sup> de chloroforme et 400 cm<sup>3</sup>  
d'eau. On sèche la solution chloroformique et l'évapore  
à sec sous vide. On recristallise le résidu dans 250 cm<sup>3</sup>  
de méthanol et obtient la 2-phtalimido-3-méthyl-3'-fluoro-  
10 4'-méthoxy-butyrophénone fondant à 109-110°.

On fait bouillir au reflux pendant une nuit  
85 g de ce composé avec un mélange de 500 cm<sup>3</sup> d'acide acé-  
tique glacial, de 500 cm<sup>3</sup> d'eau et de 500 cm<sup>3</sup> d'acide chlor-  
hydrique concentré. On évapore ensuite à sec sous vide,  
15 ajoute au résidu 250 cm<sup>3</sup> d'eau chaude et sépare par esso-  
rage, après refroidissement à 0°, l'acide phtalique in-  
soluble. On évapore le filtrat à sec sous vide et recris-  
tallise le résidu cristallin dans l'alcool. On obtient  
ainsi le chlorhydrate de 2-amino-3-méthyl-3'-fluoro-4'-  
méthoxy-butyrophénone, qui fond à 236° en se décomposant  
20 et répond à la formule :



25 La matière de départ peut, par exemple, être  
préparée comme suit :

A un mélange de 55 g de chlorure anhydre d'alu-  
minium et de 100 cm<sup>3</sup> de nitrobenzène, on ajoute 31,5 g  
d'o-fluoranisole, puis, tout en refroidissant, ajoute

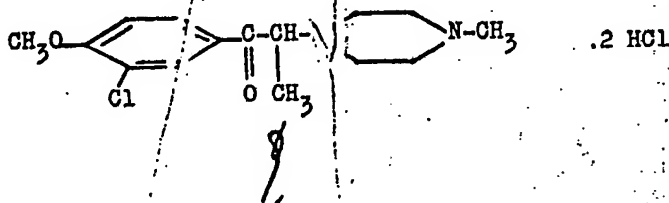


5 ensuite goutte-à-goutte, 32 g de chlorure de l'acide isovalérienique. Après avoir laissé reposer pendant une nuit à la température ambiante, on décompose avec précaution, tout en refroidissant, avec 200 g de glace, puis élimine ensuite le nitrobenzène par distillation à la vapeur, après avoir ajouté 75 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique concentré. On extrait le mélange restant avec du chloroforme. On sèche ces extraits, puis les évapore ; ils donnent une huile que l'on distille sous un vide poussé. On obtient 10 la 3-méthyl-3'-fluoro-4'-méthoxy-butyrophénone sous la forme d'une huile incolore bouillant à 90° sous une pression de 0,09 mm de mercure.

EXEMPLE 17

15 On fait bouillir au reflux pendant une nuit un mélange de 13,9 g de 2-bromo-3'-chloro-4'-méthoxy-propionophénone (voir exemple 6), de 10 g de N-méthyl-pipérazine et de 200 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane absolu, refroidit ensuite, à 0°, puis élimine par essorage les cristaux qui se sont formés. On évapore le filtrat, chauffe le résidu huileux avec 100 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique binormal jusqu'à ce que tout soit dissous, ajoute 100 cm<sup>3</sup> d'éther, 20 puis refroidit. On sépare par essorage les cristaux qui ont précipité et les recristallise dans de l'alcool aqueux. On obtient le chlorhydrate de 2-(3-méthyl-pipérazino)-3'-chloro-4'-méthoxy-propionophénone, de formule

25



qui fond à 258-259°. La base libre correspondante, préparée de la manière usuelle, fond à 76-77° après recristallisation dans de l'éther.

EXEMPLE 18

5 On peut préparer des comprimés renfermant 25 g du chlorhydrate de 2-amino-3'-fluoro-4'-méthoxy-propionophénone et présentant, par exemple, la composition suivante :

	<u>Par comprimé</u>
chlorhydrate de 2-amino-3'-fluoro-4'-méthoxy-propionophénone	25 mg
10 amidon	60 mg
mannite	40 mg
acide silicique colloïdal	5 mg
talc	9 mg
stéarate de magnésium	1 mg

15 Préparation

On mélange le chlorhydrate de 2-amino-3'-fluoro-4'-méthoxy-propionophénone avec une partie de l'amidon, avec la mannite et l'acide silicique colloïdal, puis fait passer le mélange à travers un tamis. Avec une autre partie de l'amidon et une quantité quintuple d'eau, on prépare au bain-marie un empois avec lequel on met en pâte le mélange pulvérulent jusqu'à ce qu'il<sup>se</sup> soit formé une masse faiblement plastique.

25 On comprime la masse plastique à travers un tamis d'une largeur de mailles de 5 mm environ, sèche, et fait à nouveau passer la granulation sèche à travers un tamis. On ajoute ensuite le reste de l'amidon, le talc et le stéarate de magnésium, puis fabrique à la presse des comprimés d'un poids de 140 mg.

R e v e n d i c a t i o n s .

I.- Un procédé de préparation de 1-(R<sub>0</sub>-halogéno-phényl)-1-oxo-2-R'-2-alcoyl(inférieur)-éthanes, dans lesquels R<sub>0</sub> représente un groupe hydroxyle libre ou substitué, et R' représente un groupe aminogène libre ou substitué, caractérisé par le fait que dans un 1-(R<sub>0</sub>-halogéno-phényl)-1-oxo-2-Y-2-alcoyl(inférieur)-éthane, dans lequel R<sub>0</sub> a la signification indiquée et Y représente un reste transformable en un groupe aminogène libre ou substitué, on transforme le reste Y, éventuellement en protégeant temporairement le groupe oxo, en un groupe aminogène libre ou substitué et que, dans le cadre des substances finales on introduit, modifie ou élimine, si on le désire, des substituants dans les composés obtenus, et/ou qu'on scinde les racémates obtenus en les antipodes optiques, et/ou qu'on transforme les bases libres obtenues en leurs sels ou qu'on transforme les sels obtenus en les bases libres.

Le présent procédé peut encore être caractérisé par les points suivants :

- 1) On part de composés dans lesquels Y est un groupe transformable par réduction en un groupe aminogène.
- 2) On réduit un 1-(R<sub>0</sub>-halogéno-phényl)-1-oxo-2-Y-2-alcoyl(inférieur)-éthane, dans lequel R<sub>0</sub> a la signification donnée sous I.- et Y représente un groupe hydroxy-iminogène, un groupe azido, un groupe diazofique, un groupe NO<sub>2</sub> ou un groupe nitroso, ou un groupe iminogène.
- 3) On effectue la réduction par catalyse.
- 4) On part de composés dans lesquels Y représente

660218

un reste échangeable.

5) On fait réagir sur de l'ammoniac ou sur une amine, ou sur des agents capables de céder de l'ammoniac ou une amine, un 1-(R<sub>0</sub>-halogéno-phényl)-1-oxo-2-Y-2-alcoyl(inférieur)-éthane, dans lequel, R<sub>0</sub> a la signifi-  
5 cation donnée sous I.- et Y représente un groupe hydroxyle réactivement estérifié.

6) On procède comme indiqué sous 5), en partant de composés dans lesquels Y représente un atome d'halogène.

10 7) Dans les composés obtenus, on éthérifie les groupes hydroxy situés sur le reste phényle.

8) Dans les composés obtenus, on estérifie les groupes hydroxyles libres.

15 9) Dans les composés obtenus, on alcoyle ou acyle les groupes aminogènes.

10) Dans les composés N-acylés et/ou dans les composés O-acylés obtenus, on élimine le reste acyle.

20 11) Dans les composés présentant, sur le reste phényle, un groupe hydroxy éthérifié, on transforme ce dernier en un groupe hydroxy libre.

12) Dans les composés obtenus, qui renferment, sur le groupe aminogène ou sur le groupe hydroxy, des restes pouvant être scindés par hydrogénolyse, on élimine lesdits restes par hydrogénolyse.

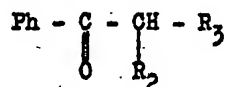
25 13) On protège le groupe oxo par cétalisation ou par acylalisation.

30 14) On part d'un composé obtenu comme produit intermédiaire à un stade quelconque du procédé et effectue les phases encore manquantes dudit procédé, ou bien forme les substances de départ dans les conditions de la réaction

9.

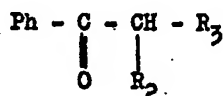
ou les utilise sous la forme de leurs sels.

15) On prépare des composés de formule



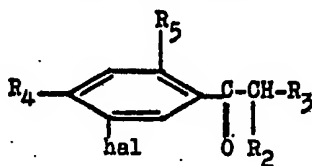
dans laquelle Ph représente un reste phényle substitué par un atome d'halogène et par un groupe hydroxyle libre ou substitué, R<sub>2</sub> représente un groupe aminogène libre ou mono- ou di-substitué par des restes aliphatiques saturés et/ou par des restes benzyles, et R<sub>3</sub> représente un reste alcoylique inférieur.

16) On prépare des composés de formule



dans laquelle Ph représente un reste phényle substitué par un atome d'halogène et par un groupe hydroxyle libre ou substitué, R<sub>2</sub> représente un groupe aminogène mono- ou di-substitué par des restes cyclo-alcoyliques et/ou par des restes aza-cyclo-alcoyliques et des restes aliphatiques éventuellement saturés ou des restes benzyles, et R<sub>3</sub> représente un reste alcoylique inférieur.

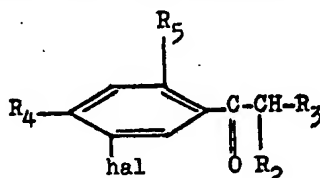
17) On prépare des composés de formule



dans laquelle R<sub>2</sub> représente un groupe aminogène libre ou un groupe mono-alcoyl(inférieur)-aminogène, R<sub>3</sub> représente un reste alcoylique inférieur, "hal" représente du brome, du chlore ou du fluor, et l'un des restes R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub>

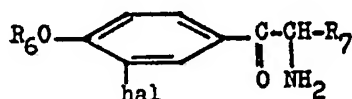
représente un groupe hydroxyle libre, un groupe alcoxy inférieur, un groupe alcanoyloxy inférieur ou un groupe benzoyloxy, et l'autre représente de l'hydrogène.

18) On prépare des composés de formule



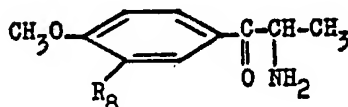
dans laquelle  $\text{R}_2$  représente un groupe aminogène libre ou un group mono-alcoyl(inférieur)-aminogène,  $\text{R}_3$  représente le reste méthyle ou le reste éthyle, "hal" représente du chlore ou du fluor et l'un des restes  $\text{R}_4$  et  $\text{R}_5$  représente un group hydroxyle libre, un groupe alcoxy inférieur, un group alcanoyloxy inférieur ou un groupe benzoyloxy, et l'autre représente de l'hydrogène.

19) On prépare des composés de formule



dans laquelle  $\text{R}_6$  et  $\text{R}_7$  représentent des restes alcoyliques inférieurs et "hal" représente un atome d'halogène.

20) On prépare des composés de formule



dans laquelle  $\text{R}_8$  représente du fluor ou du chlore.

21) On prépare la 2-amino-3'-fluoro-4'-méthoxy-propionophénone.

22) On prépare la 2-amino-3'-chloro-4'-méthoxy-

propiophénone.

23) On prépare les nouveaux composés sous forme libre.

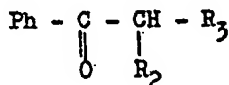
24) On prépare les nouveaux composés sous la forme de leurs sels.

II.- A titre de produits industriels nouveaux :-

25) Les composés obtenus par la mise en oeuvre du procédé défini sous I.- et 1) à 24).

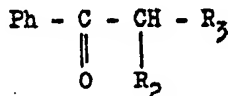
26) Les 1-(R<sub>0</sub>-halogéno-phényl)-1-oxo-2-R'-2-alcoyl(inférieur)-éthanes, dans lesquels R<sub>0</sub> représente un groupe hydroxyle libre ou substitué et R' représente un groupe aminogène libre ou substitué.

27) Les composés de formule



dans laquelle Ph représente un reste phényle substitué par un atome d'halogène et par un groupe hydroxyle libre ou substitué, R<sub>2</sub> représente un groupe aminogène libre/ou <sup>mono-</sup>di-substitué par des restes aliphatiques saturés et/ou par des restes benzyles, et R<sub>3</sub> représente un reste alcoylique inférieur.

28) Les composés de formule

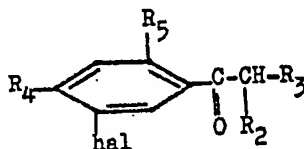


dans laquelle Ph représente un reste phényle substitué par un atome d'halogène et par un groupe hydroxyle libre ou substitué, R<sub>2</sub> représente un groupe aminogène mono- ou

di-substitué par des restes cyclo-alcoyliques et/ou par des restes aza-cyclo-alcoyliques et des restes aliphatiques éventuellement saturés ou des restes benzyles, et  $R_3$  représente un reste alcoylique inférieur.

5

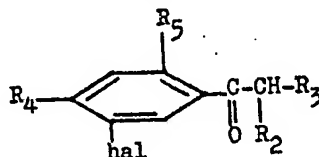
29) Les composés de formule



10

dans laquelle  $R_2$  représente un groupe aminogène libre ou un groupe mono-alcoyl(inférieur)-aminogène,  $R_3$  représente un reste alcoylique inférieur, "hal" représente du brome, du chlore ou du fluor, et l'un des restes  $R_4$  et  $R_5$  représente un groupe hydroxyle libre, un groupe alcoxy inférieur, un groupe alcanoyloxy inférieur ou un groupe benzoyloxy, et l'autre représente de l'hydrogène.

30) Les composés de formule



15

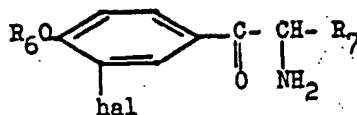
dans laquelle  $R_2$  représente un groupe aminogène libre ou un groupe mono-alcoyl(inférieur)-aminogène,  $R_3$  représente le reste méthyle ou le reste éthyle, "hal" représente du chlore ou du fluor, et l'un des restes  $R_4$  et  $R_5$  représente un groupe hydroxyle libre, un groupe alcoxy inférieur, un groupe alcanoyloxy inférieur ou un groupe benzoyloxy, et l'autre représente de l'hydrogène.

20

31) Les composés de formule

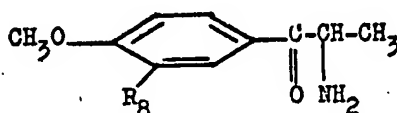
7





dans laquelle  $\text{R}_6$  et  $\text{R}_7$  représentent des restes alcoyliques inférieur et "hal" représente un atome d'halogène.

32) Les composés de formule



dans laquelle  $\text{R}_8$  représente du fluor ou du chlore.

33) La 2-amino-3'-fluoro-4'-méthoxy-propio-phénone.

34) La 2-amino-3'-fluoro-4'-hydroxy-propio-phénone.

35) La 2-amino-3'-chloro-4'-méthoxy-propio-phénone.

36) La 2-acétylamino-3'-fluoro-4'-méthoxy-propio-phénone.

37) La 2-acétylamino-3'-fluoro-4'-hydroxy-propio-phénone.

38) La 2-acétylamino-3'-chloro-4'-méthoxy-propio-phénone.

39) La 2-acétylamino-3'-chloro-4'-hydroxy-propio-phénone.

40) Les composés indiqués sous 26), 27) et sous 29) à 35), sous forme libre.

41) Les composés indiqués sous 26), 27) et sous 29) à 35), sous la forme de leurs sels.

42) Les composés indiqués sous 26), 27) et sous

29) à 35), sous la forme de leurs sels thérapeutiquement utilisables.

42) La 2-amino-3'-chloro-4'-hydroxy-propio-phénone.

43) La 2-méthylamino-3'-chloro-4'-méthoxy-propio-phénone.

44) La 2-(méthyl-benzylamino)-3'-chloro-4'-méthoxy-propio-phénone.

45) La 2-diéthylamino-3'-fluoro-4'-méthoxy-propio-phénone.

46) La 2-amino-3'-bromo-4'-méthoxy-propio-phénone.

47) La 2-amino-2'-méthoxy-5'-fluoro-propio-phénone.

48) La 2-amino-3'-fluoro-4'-méthoxy-butyro-phénone.

49) La 2-amino-3-méthyl-3'-fluoro-4'-méthoxy-butyro-phénone.

50) La 2-acétylamino-3'-bromo-4'-méthoxy-propio-phénone.

51) Les composés indiqués sous 28) et sous 43) à 50), sous forme libre.

52) Les composés indiqués sous 28) et sous 43) à 50), sous la forme de leurs sels.

53) Les composés indiqués sous 28) et sous 43) à 50), sous la forme de leurs sels thérapeutiquement utilisables.

54) La 2-(4"-méthyl-pipérazino)-3'-chloro-4'-méthoxy-propio-phénone.

55) Le composé indiqué sous 55), sous forme libre.

660218

57) Le composé indiqué sous 55), sous la forme de ses sels.

58) Le composé indiqué sous 55), sous la forme de ses sels thérapeutiquement utilisables.

5 59) Les préparations pharmaceutiques renfermant, conjointement avec une matière de support pharmaceutique, des composés du genre de ceux indiqués sous 26), 27), 29) à 40) et sous 42).

10 60) Les préparations pharmaceutiques renfermant, conjointement avec une matière de support pharmaceutique, des composés du genre de ceux indiqués sous 28), 43) à 52) et sous 54)

15 61) Les préparations pharmaceutiques renfermant, conjointement avec une matière de support pharmaceutique, des composés du genre de ceux indiqués sous 55), 56) et 58).

62) La 2-hydroxy-imino-3'-fluoro-4'-méthoxy-propionophénone.

63) La 2-hydroxy-imino-3'-chloro-4'-méthoxy-propionophénone.

Bruxelles, le 25 février 1965.

Par procuration de la Société dite :

CIBA SOCIETE ANONYME

Pr. Office PARLETTE (Fred. Kees).

Mémoire descriptif

QUARANTE DEUX PAGES

mot ajoute :

mot rayé nul :

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☒ ~~BLACK BORDERS~~

☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES

☐ FADED TEXT OR DRAWING

☒ ~~BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING~~

☐ SKEWED/SLANTED IMAGES

☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS

☐ GRAY SCALE DOCUMENTS

☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT

☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY

☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**